



#4
Patent/ Docket No. 10287.46
Customer No. 000027683

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of:
Hideji TAJIMA

Serial No.: 09/909,186

Filed: July 19, 2001

For: DEVICE FOR CONTAINING, REACTING
AND MEASURING, AND METHOD OF
CONTAINING, REACTING AND
MEASURING

\$
\$
\$
\$
\$
\$
\$
\$

Group Art Unit: 1645

Examiner: Unknown

CLAIM OF PRIORITY UNDER 35 U.S.C. § 119

Commissioner of Patents
ATTENTION: Box Missing Parts
Washington, D. C. 20231

Dear Sir:

Under the provisions of 35 U.S.C. § 119 Applicant hereby claims the priority of Japanese patent application number 2001-034556, filed on February 9, 2001, which is mentioned in the declaration of the above-identified application. A certified copy of the Priority Document is submitted herewith.

The Commissioner is hereby authorized to charge any further fees associated with this communication or to credit any overpayment to Deposit Account No. 08-1394.

Respectfully submitted,

Warren B. Kice
Reg. No. 22,732

Date: 9/7/01
HAYNES AND BOONE, LLP
901 Main Street - Suite 3100
Dallas, Texas 75202-3789
Phone: 214/651-5634
Fax: 214/651-5940
File: 10287.46
D-936373.1

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an envelope addressed to: Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231 on
<u>September 7, 2001</u>
 Sandra Kubin SANDRA KUBIN



日本特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

2001年 2月 9日

出願番号
Application Number:

特願2001-034556

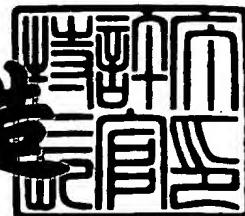
出願人
Applicant(s):

有限会社ユニテック

2001年 8月 3日

特許長官
Commissioner,
Japan Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3070179

【書類名】 特許願
【整理番号】 13008
【提出日】 平成13年 2月 9日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 G01N 33/543 501
G01N 33/543 521
G01N 33/543 531
G01N 33/543 571
C12Q 1/00
G01N 33/566

【発明者】

【住所又は居所】 東京都稻城市矢野口1843番地1 有限会社ユニテック
内

【氏名】 田島 秀二

【特許出願人】

【識別番号】 500046531

【氏名又は名称】 有限会社ユニテック

【代理人】

【識別番号】 100075199

【弁理士】

【氏名又は名称】 土橋 翔

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 019792

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0001912

特2001-034556

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 収容反応測定装置および収容反応測定方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 所定の化学構造をもつ各種の検出用物質が、長手方向に沿って並ぶように固定され、各化学構造とその固定位置とが対応付けられた糸状、紐状、またはテープ状等の細長形状の基礎部材と、その各固定位置が外方に露出した状態で前記基礎部材が巻装される支持体とを有することを特徴とする集積支持体。

【請求項 2】 所定の化学構造をもつ各種の検出用物質が予め定めた状態で配置された各固定位置に固定され、各化学構造とその各固定位置とが対応付けられた基礎部材を収容可能であって流体の入出口を有する透光性の収容部と、その収容部に対して前記入出口を介して前記流体を吸引しつつ吐出可能とする吸引吐出部と、収容された前記基礎部材からの光を前記収容部の外部で前記固定位置と対応付けた状態で受光可能とする測定機とを有することを特徴とする収容反応測定装置。

【請求項 3】 前記測定機は、前記基礎部材からの光を受光する受光部と、該受光部または前記収容部を相対的に移動して前記基礎部材の各固定位置を走査する走査部とを有することを特徴とする請求項 2 に記載の収容反応測定装置。

【請求項 4】 前記収容部は、前記吸引吐出部に設けられたノズル部に着脱自在に装着されたことを特徴とする請求項 2 に記載の収容反応測定装置。

【請求項 5】 前記入出口と外部に設けた容器等が載置された処理領域との間を相対的に移動可能とする移動部をさらに有することを特徴とする請求項 2 に記載の収容反応測定装置。

【請求項 6】 標識化された目的物質が検出用物質と結合することによって形成された前記基礎部材の全固定位置を含む領域を前記測定機によって走査して得られた標識パターンに基づいて、前記目的物質の識別を行う識別部をさらに有することを特徴とする請求項 2 に記載の収容反応測定装置。

【請求項 7】 前記基礎部材が糸状、紐状、またはテープ状等の細長形状に形成されたものであって、検出用物質がその長手方向に沿って並ぶように固定さ

れ、該基礎部材を直線状に伸長させた状態で収容する場合には、前記収容部は細管であり、前記基礎部材の長手方向は、その細管の軸方向に沿って収容され、その細管の大きさおよび形状は、その基礎部材の大きさおよび形状に基づいて定まるものであり、前記測定機は前記細管の軸方向に沿って走査することによって測定することを特徴とする請求項2に記載の収容反応測定装置。

【請求項8】 前記基礎部材が、所定の化学構造をもつ各種の検出用物質が長手方向に沿って並ぶように固定され、各化学構造とその固定位置とが対応付けられた糸状、紐状、またはテープ状等の細長形状であって、その各固定位置を外方に露出した状態で支持体の表面に巻装された集積支持体を形成する場合には、前記収容部は、前記集積支持体を収容する太径部および先端に入出口を有し外部の容器に挿入可能な細径部からなり、前記吸引吐出部は、前記入出口を介して前記流体を前記太径部に対して吸引しあつ吐出するものであり、前記収容部の大きさおよび形状は、前記集積支持体の大きさ形状に基づいて定められ、前記測定機はその太径部の外部で基礎部材からの光を受光するものであることを特徴とする請求項2に記載の収容反応測定装置。

【請求項9】 前記測定機の受光部は、遮光用ボックスの中に設けられ、該遮光用ボックスは、ボックス本体と、前記ボックス本体の開口部を覆うように設けられた蓋体とを有し、前記蓋体には前記収容部を前記ボックス本体に挿入するために前記収容部が通過可能な孔が設けられるとともに、前記収容部がボックス本体内に挿入された状態で、前記孔が塞がれて閉鎖空間が形成される閉鎖手段を有することを特徴とする請求項4に記載の収容反応測定装置。

【請求項10】 前記基礎部材が巻装される前記集積支持体は、巻装されている前記基礎部材が、前記収容部の内壁面と接触しないように位置決めされた状態で収容されていることを特徴とする請求項8に記載の収容反応測定装置。

【請求項11】 所定の化学構造をもつ各種の検出用物質が、長手方向に沿って固定され、各化学構造とその固定位置とが対応付けられた糸状、紐状、またはテープ状等の細長形状の基礎部材を、透光性のある収容部内に収容する収容工程と、

前記収容部内に標識化された目的物質が懸濁する液体を吸引して前記基礎部材

を液体に浸して前記目的物質と前記検出用物質とを反応させる反応工程と、
反応に寄与しなかった目的物質および前記液体を除去する測定準備工程と、
前記収容部内に収容された基礎部材からの光を測定する測定工程とを有すること
とを特徴とする収容反応測定方法。

【請求項12】 前記測定工程は、前記収容部または受光位置を相対的に移動させることによって、前記基礎部材の全固定位置を走査することを特徴とする請求項11に記載の収容反応測定方法。

【請求項13】 前記測定準備工程において、反応に寄与しなかった目的物質およびそれが懸濁する液体を除去した後、測定用の液体を吸引する工程を含み、前記測定工程は測定用液体に前記基礎部材を浸した状態で測定することを特徴とする請求項11に記載の収容反応測定方法。

【請求項14】 前記反応工程にあっては、前記収容部を振盪させまたは、吸引吐出を繰り返すことを特徴とする請求項11に記載の収容反応測定方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、収容反応測定装置および収容反応測定方法に関する。本発明は、遺伝子、免疫系、アミノ酸、タンパク質、糖等の生体高分子、生体低分子の扱いが要求される分野、例えば、工学分野、食品、農産、水産加工等の農学分野、薬学分野、衛生、保健、免疫、疾病、遺伝等の医学分野、化学もしくは生物学等の理学分野等、あらゆる分野に関係するものである。

【0002】

本発明は、特に、遺伝子の変異解析、多型解析、マッピング、塩基配列解析、発現解析等において適した収容反応測定装置及び収容反応測定方法に関する。

【0003】

【従来の技術】

従来、遺伝子の塩基配列の決定を行うに際してDNAチップを用いるものがあった。

【0004】

DNAチップは、半導体膜や、スライドグラス等の平板の表面上に、既知の多数種類のオリゴヌレオチドを各々微小量の懸濁液が点状となるように、アレイ状に配列して固定したものである。DNAチップは、その狭い表面上に多数のオリゴヌレオチドアレイを形成するためには、ピペット装置を用いて、1点1点微量のオリゴヌレオチド懸濁液を一定の間隔を空けて混入防止を図りながら、分注して製造されたものである。このDNAチップを用いて、遺伝子に関する各種の分析や解析等を行う。

【0005】

例えば、未知の目的遺伝子の塩基配列を決定しようとするには、従来では、使用者は、発光物質で標識化された目的遺伝物質が懸濁した液を、前記DNAチップ上に分注する。一定の反応時間を持った後に、洗浄によって余分の懸濁液を除去する。次に、DNAチップからの発光の検出を行うことによって、発光が検出された位置から塩基配列を決定しようとするものであった。

【0006】

ところで、DNAチップを製造するためには、狭い領域に平面状に高密度に多数種類のオリゴヌレオチドを配列しようとすればするほど、相互に接近するので、クロスコンタミネーションが生じやすくなるのみならず、各固定位置でのオリゴヌクレオチドがよりいっそう少量化することになる。特に、各固定位置でのオリゴヌレオチドが少量化すると、その発光位置を定めることは、誤差が生じやすく正確さにおいて問題点を有していた。また、少量化によって、目的物質との遭遇性や反応性が低くなり処理に時間がかかるというという問題点を有していた。

【0007】

また、平面状にサンプルを配置するものであるために、高密度になればなるほどその扱いや自動化がより一層難しくなる。したがって、DNAチップの製造は、非常に多くの手間と時間を要することとなり高価になっていた。特に、膨大な量の塩基配列を含む未知の目的物質の構造の解析、分析や決定を行うには、大量のDNAチップの解析、分析等が必要であった。そのため、本出願人は、この問題を解決するために特許出願（特願2000-7763、特願2000-37273号、特願2000-77144号、出願時点では未公開）を行い、1または2以上の糸状、紐状、テープ状、ま

たは棒状等の細長形状に形成された基礎部材と、その基礎部材の長手方向に並んで固定された所定の化学構造をもつ各種の検出用物質とを有し、前記基礎部材は、巻かれ、積層され、または整列され、各種検出用物質の固定位置とその各化学構造とが対応付けられた集積支持体について開示している。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、このような集積支持体の製造が容易で価格が低いとしても、この集積支持体を用いた反応、測定、識別についても、効率的、迅速に行なうことができなければ、集積支持体の利点が十分に發揮されないという問題点を有していた。

【0009】

そこで、本発明は以上の問題点を解決するためになされたものであり、その第1の目的は、前述した集積支持体のみならず、DNAチップ等をも含めて、その反応、測定および識別についても効率的、迅速に行なうことができる収容反応測定装置および収容反応測定方法を提供することである。

【0010】

第2の目的は、反応、測定、および目的物質の識別について一貫して、自動的に行なうことができる収容反応測定装置および収容反応測定方法を提供することを目的としてなされたものである。

【0011】

第3の目的は、標識化された目的物質が懸濁する微量の液を用いて、反応、測定、識別を行うことができる、扱いの容易な収容反応測定装置および収容反応測定方法を提供することである。

【0012】

第4の目的は、目的物質の識別を確実に行なうことができる信頼性の高い収容反応測定装置および収容反応測定方法を提供することである。

【0013】

第5の目的は、より一層反応、測定、識別が容易な集積支持体を提供することである。

【0014】

【課題を解決するための手段】

以上の技術的課題を解決するために、第1の発明は、所定の化学構造をもつ各種の検出用物質が、長手方向に沿って並ぶように固定され、各化学構造とその固定位置とが対応付けられた糸状、紐状、またはテープ状等の細長形状の基礎部材と、その各固定位置が外方に露出した状態で前記基礎部材が巻装される支持体とを有する集積支持体である。

【0015】

ここで、「検出用物質」とは、目的物質の構造の決定や、その他種々の分析や、解析を行うために、検出されるべき既知の物質であり、例えば、オリゴヌクレオチド等の遺伝物質、タンパク質、アミノ酸、糖等の生体高分子、生体低分子または細菌若しくはウィルス等の微生物または細胞等の生体組織等を含む。

【0016】

遺伝物質には、核酸（ポリヌクレオチド）、その分解生成物のオリゴヌクレオチド、ヌクレオチド等を含む。ここでは、「基礎部材」は、可撓性の材料または非可撓性の材料で形成される。これらの材料は例えば、ポリエチレン、ポリスチレン、ポリプロピレン、ウレタン等の有機材、ガラス纖維、セラミックス、金属等の無機材、または有機材のフィルムやテープに微細なセラミックス粒子を敷き詰めたような有機材と無機材とを組み合わせた材料等であっても良い。また、基礎部材は少なくとも各固定位置においては、種々の多孔性材、発泡性材、纖維性材、凹凸性材で形成されるのが好ましい。

【0017】

「対応」は、例えば、基礎部材を巻装することによって生じた層構造が形成される層形成面（集積化面）上の位置として関係付けるようにするのが好ましい。「固定位置が外方に露出した状態となるように前記基礎部材が表面に巻装される」のは、前記収容部の外部から測定できるようにするためである。したがって、前記基礎部材は、通常、前記支持体に例えば円筒状に1層のみ巻装されるのが好ましい。

【0018】

また、固定位置は、前記基礎部材の層形成面側に設けられることになる。「化学構造」とは、例えば、前記検出用物質が遺伝物質の場合には、塩基配列である。「巻装された基礎部材」は、たとえば、支持体に設けた隙間に基礎部材の各端を挟み込んで摩擦力で固定すること等によって結束されて支持されているのが好ましい。

【0019】

また、集積支持体は、後述する収容部に収容した際に、収容部の内壁との間で液体がスムーズに通過可能となるような隙間が形成されるような構造をもつのが好ましい。これによって、液体を吸引した際に、液体と検出用物質との接触を確実に行わせ、かつ、吐出の際には集積支持体と内壁との間に液体が残留することなくスムーズに通過させることができる。

【0020】

このような構造としては、例えば、基礎部材が巻装される支持体(例えば、円筒状、角柱状)に、前記集積支持体を収容する容器(後述する収容部も含む)内壁と前記基礎部材との接触を防止する保護部を設けることによって実現するのが好ましい。この保護部としては、例えば、支持体(例えば、円筒状、角柱状等)の適当な部位(例えば、両縁部、両端部等)に、巻装された基礎部材の厚さを超える高さをもち、かつその先端が前記容器内壁と接触する突起部を支持体の表面から突出させて(例えば、半径方向に)設けたものが好ましい。

【0021】

また、その保護部の前記容器内壁との接触点はできるだけ小さい面積をもつようにならなければならない。これは、接触点の面積が大きいと液体の残留量が増加するおそれがあるからである。その保護部の形状は、前記収容部内の流体の流れが、その保護部の存在によって不可能にならないように形成する。例えば、環状に形成した突起部に切欠部を設けたり、ピン状の突起部を設けることによって防止される。この保護部によって集積支持体の収容部内での位置決めをも行うことができることがある。

【0022】

また、前記支持体は、微量の液体を扱う場合には中実に形成するのが好まし

い。また、前記基礎部材と前記容器の内壁との距離はできるだけ狭い方が好ましい。一方、比較的大きな量の液体を扱う場合には前記支持体は中空または／および多孔性の部材で形成するのが好ましい。

【0023】

第2の発明は、第1の発明において、所定の化学構造をもつ各種の検出用物質が予め定めた状態で配置された各固定位置に固定され、各化学構造とその各固定位置とが対応付けられた基礎部材を収容可能であって流体の入出口を有する透光性の収容部と、その収容部に対して前記入出口を介して前記流体を吸引しつつ吐出可能とする吸引吐出部と、収容された前記基礎部材からの光を前記収容部の外部で前記固定位置と対応付けた状態で受光可能とする測定機とを有する収容反応測定装置である。

【0024】

前記収容部は、流体の入出口を持つので、該収容部には、前記基礎部材のみならず流体も収容可能である。これによって、基礎部材の前記検出用物質と液体に含有する目的物質との反応が前記収容部内で可能になる。なお、収容部は前記基礎部材を収容する収容口を有することになる。この収容口は、前記入出口とは一般には異なる。例えば、吸引吐出部との連結に用いる部分と兼用しても良い。

【0025】

ここでは、前記基礎部材は、必ずしも細長形状である必要はなく、また、集積支持体に巻装された細長形状の基礎部材であっても良い。さらに、例えば、平面状のDNAチップのようなものであっても良い。「予め定めた状態」とは、各固定位置が外方に露出するようにして、例えば、前記基礎部材が細長形状の場合には、前記基礎部材の長手方向に沿って1列に並べて配置する状態であり、平面状の場合には、マトリクス状に配置する状態である。

【0026】

また、収容部の形状または大きさを、前記基礎部材(または集積支持体)の形状または大きさに基づいて、前記基礎部材(または集積支持体)の形状または大きさに接近する形状または大きさとなるように形成することによって、収容部内壁と基礎部材との間の隙間を狭く形成して微少量に対応できるようにしても良い。

【0027】

第3の発明は、第2の発明において、前記測定機は、前記基礎部材からの光を受光する受光部と、該受光部または前記収容部を相対的に移動して前記基礎部材の各固定位置を走査する走査部とを有する収容反応測定装置である。走査部は、受光部を移動させても良いし、収容部の方を移動させるようにしても良い。

【0028】

第4の発明は、第2の発明において、前記収容部は、前記吸引吐出部に設けられたノズル部に着脱自在に装着された収容反応測定装置である。

【0029】

第5の発明は、第2の発明において、前記入出口と外部に設けた容器等が載置された処理領域との間を相対的に移動可能とする移動部をさらに有する収容反応測定装置である。

【0030】

第6の発明は、第2の発明において、標識化された目的物質が検出用物質と結合することによって形成された前記基礎部材の全固定位置を含む領域を前記測定機によって走査して得られた標識パターンに基づいて、前記目的物質の識別を行う識別部をさらに有する収容反応測定装置である。

【0031】

第7の発明は、第2の発明において、前記基礎部材が糸状、紐状、またはテープ状等の細長形状に形成されたものであって、検出用物質がその長手方向に沿って並ぶように固定され、該基礎部材を直線状に伸長させた状態で収容する場合には、前記収容部は細管であり、前記基礎部材の長手方向は、その細管の軸方向に沿って収容され、その細管の大きさおよび形状は、その基礎部材の大きさおよび形状に基づいて定まるものであり、前記測定機は前記細管の軸方向に沿って走査することによって測定する収容反応測定装置である。

【0032】

第8の発明は、第2の発明において、前記基礎部材が、所定の化学構造をもつ各種の検出用物質が長手方向に沿って並ぶように固定され、各化学構造とその固定位置とが対応付けられた糸状、紐状、またはテープ状等の細長形状であって、

その各固定位置を外方に露出した状態で支持体の表面に巻装された集積支持体を形成する場合には、前記収容部は、前記集積支持体を収容する太径部および先端に入出口を有し外部の容器に挿入可能な細径部からなり、前記吸引吐出部は、前記入出口を介して前記流体を前記太径部に対して吸引しあつ吐出するものであり、前記収容部の大きさおよび形状は、前記集積支持体の大きさ形状に基づいて定められ、前記測定機はその太径部の外部で基礎部材からの光を受光するものである収容反応測定装置である。

【0033】

第9の発明は、第4の発明において、前記測定機の受光部は、遮光用ボックスの中に設けられ、該遮光用ボックスは、ボックス本体と、前記ボックス本体の開口部を覆うように設けられた蓋体とを有し、前記蓋体には、前記収容部を前記ボックス本体に挿入するために前記収容部が通過可能な孔が設けられるとともに、前記収容部がボックス本体内に挿入された状態で、前記孔が塞がれて閉鎖空間が形成される閉鎖手段を有する収容反応測定装置である。なお、受光部の他に、照射部も遮光用ボックス内に設けても良い。

【0034】

第10の発明は、第8の発明において、前記基礎部材が巻装される前記集積支持体は、巻装されている前記基礎部材が、前記収容部の内壁面と接触しないよう位置決めされた状態で、収容されている収容反応測定装置である。

このためには、例えば、前記集積支持体に、前述した保護部を設けることによって行えばよい。

【0035】

第11の発明は、所定の化学構造をもつ各種の検出用物質が、長手方向に沿って固定され、各化学構造とその固定位置とが対応付けられた糸状、紐状、またはテープ状等の細長形状の基礎部材を、透光性のある収容部内に収容する収容工程と、前記収容部内に標識化された目的物質が懸濁する液体を吸引して前記基礎部材を液体に浸して前記目的物質と前記検出用物質とを反応させる反応工程と、反応に寄与しなかった目的物質および前記液体を除去する測定準備工程と、前記収容部内に収容された基礎部材からの光を測定する測定工程とを有する収容反応測

定方法である。「測定準備工程」における「除去」は、例えば、洗浄液による洗浄によって行う。洗浄は洗浄液について、吸引吐出を繰り返したまたは攪拌を行うことによってより効果的に行われる。

【0036】

第12の発明は、第11の発明において、前記測定工程は、前記収容部または受光位置を相対的に移動させることによって、前記基礎部材の全固定位置を走査する収容反応測定方法である。

【0037】

第13の発明は、第11の発明において、前記測定準備工程において、反応に寄与しなかった目的物質およびそれが懸濁する液体を除去した後、測定用の液体を吸引する工程を含み、前記測定工程は測定用液体に前記基礎部材を浸した状態で測定する収容反応測定方法である。ここで、「測定用の液体」とは、例えば、蒸留水、または収容部を構成する材質の屈折率に近い屈折率を持つ液体を用いるのが好ましい。

【0038】

第14の発明は、第11の発明において、前記反応工程にあっては、前記収容部を振盪させまたは、吸引吐出を繰り返す収容反応測定方法である。

【0039】

【発明の実施の形態】

本発明の実施の形態に係る微小物識別装置および微小物識別方法について、図面に基づいて説明する。本実施の形態の説明は、特に指定のない限り、本発明を制限するものと解釈してはならない。

【0040】

図1 (a) は、第1の実施の形態に係る収容反応測定装置10を示すものである。

本実施の形態に係る収容反応測定装置10は、前記収容部としての、流体の入口12を有する透光性の細管11と、該細管11と接続し、該細管11に対して液体を吸引し吐出するための吸引吐出部としてのポンプ13と、測定機14とを有するものである。前記細管11内には、液体、および、その液体に浸される

状態で、基礎部材15を収容可能である。

【0041】

前記基礎部材15は、細長形状に形成されたものであって、例えば、既知の種々の塩基配列をもつオリゴヌクレオチド等の検出用物質が、その長手方向に沿って並ぶように配置されている。前記基礎部材15は前記細管11に付着するようにして伸長して保持された状態で前記細管11内に収容されている。ここで、符号16は、前記検出用物質に標識化された目的物質が結合することによって、その固定位置が標識化していることを示すものである。この標識化された固定位置を解析することによって、目的物質の未知の化学構造を決定することができることになる。

【0042】

前記ポンプ13は、前記細管11と連通し弾性体で形成されたチューブ17と、それを押圧して圧縮するための押圧部18と、図示しない切換弁とを有し、前記収容反応測定装置10の外部に設けられた容器19に収容された液体20を前記細管11に対して吸引または吐出するものである。該液体20には、図示しない蛍光物質等で標識化された目的物質が懸濁しているものとする。

【0043】

前記測定機14は、前記蛍光物質を励起させるための励起用光ビームを照射しながら、発生する蛍光を受光するものであって、前記細管11に沿って、走査するように移動する図示しない走査部が設けられている。

【0044】

前記細管11の形状および大きさは、前記基礎部材15の形状および大きさに基づいて定まるものであり、該基礎部材15が前記細管11内に容易に収容可能な余裕を持つが、細管11の内壁と前記基礎部材15の表面との間に生ずる隙間が、微量の液体で浸され易い程度に接近した大きさおよび形状をもつことが好ましい。図1(b)に示すように、このような条件を満たすには、前記細管11の径の大きさは、前記基礎部材15の幅または径の大きさの約2倍が適当であって、例えば、基礎部材15の径が約0.1mmの場合には、細管11の径は、例えば、約0.2mmが好ましい。

【0045】

続いて、図2に、第2の実施の形態に係る収容反応測定装置を示す。

図2(a)は、前記基礎部材15をその表面に巻装して支持するための棒状または円筒状の支持体としてのコア21を示すものである。図2(b)は、前記基礎部材15が巻装された集積支持体22を示すものである。ここで、コア21の径は例えば、約2から約4mmであり、基礎部材15の太さは約0.05mmから約0.2mmであり、基礎部材15の長さは、例えば、約500mmから約300mmである。図2(c)は、第2の実施の形態に係る収容反応測定装置23および収容反応測定方法を示すものである。

【0046】

該収容反応測定装置23は、前記収容部としてのピペット部24と、該ピペット部24に対して吸引および吐出を行うための吸引吐出部25と、前記ピペット部24の外部に設けられた測定機26とを有する。前記吸引吐出部25には、シリンダ27と、シリンダ27とパイプを通して連通するノズル部28が設けられている。

【0047】

前記ピペット部24は、前記ノズル部28とO-リング30を介して着脱自在に装着される装着部29と、先端に1個の入出口33を有し該収容反応測定装置23の外部の容器19に挿入可能な細径部31と、該細径部31と該装着部29との間に設けられ前記細径部31よりも大きい径をもち前記集積支持体22が収容される太径部32とを有する。この装着部29の開口部が、前記集積支持体22を挿入して収容するための収容口になる。

【0048】

この太径部32の形状および大きさは、前記集積支持体22の形状および大きさによって定まる。この太径部32の大きさおよび形状は、前記集積支持体22が、前記太径部32内に容易に収容可能な余裕を持つ大きさでありかつ、太径部32の内壁と前記集積支持体22の基礎部材15の表面との間に生ずる隙間が、微量の液体で浸され易くかつその基礎部材15が前記太径部32の内壁に付着しない程度に接近した大きさおよび形状をもつことが好ましい。ここで、前記液

体の量は例えば約100μリットルである。

【0049】

前記吸引吐出部25は、前記入出口33を介して前記液体20を前記太径部32に対して吸引しあつ吐出するものである。また、本実施の形態では、図示しないが、前記入出口33と、外部に設けた容器19，34，38，39との間を相対的に移動可能な移動機構とを有するものとする。

【0050】

また、測定機26は、例えば、光ファイバを用いて励起光の照射および蛍光の受光を行うものであって、前記ピペット部24の太径部32の外部において、上下方向に走査可能であるとともに、該太径部32の周囲を360度回転するよう移動可能なものである。

【0051】

なお、本実施の形態に係る収容反応測定装置23にあっては、前記ピペット部24は前記ノズル部28に着脱自在に装着されている。したがって、前記ノズル部28に装着可能な他の同一構造のピペット部と交換する場合のみならず、外部に磁力手段を設けることにより磁場が及ぼされることによって、内壁に磁性粒子を吸着して分離することができるピペットを着脱自在に装着することが可能である。

【0052】

これによって、磁性粒子を分離することができるので、例えば、遺伝物質の抽出、分離をも含めて、より一層広い範囲の処理を一貫して行うことができる。したがって、本実施の形態によれば、同一の吸引吐出部を兼用することによって、磁性粒子を用いた各種の処理と、基礎部材を用いた各種の処理を一貫して自動的に行うことができる。

【0053】

続いて、本実施の形態に係る収容反応測定装置23を用いて、目的物質の解析の塩基配列を決定する方法について、図2に基づいて説明する。

【0054】

図2(c)において、最初、ステップS1において前記容器19内には、予め

、未知の塩基配列を決定しようとするDNA断片からなる目的物質が蛍光で標識化されたものが懸濁する液体20を収容しておく。

【0055】

また、前記収容部としてのピペット部24の前記太径部32内には、既知の各種のオリゴヌレオチドが、その塩基配列とその各固定位置とが対応付けられた基礎部材15がコア21に巻装された集積支持体22を収容し、その後、前記ピペット部24を前記ノズル部28に装着する。

【0056】

ステップS1で、ペルチェ素子が設けられた恒温槽34において、蛍光物質等で標識化された前記目的物質が懸濁する液に所定の試薬を混合させたプローブ溶液を予め約95℃で数分間熱した後、電流の向きを変えることによって、約4℃または約5℃で冷却して、ハイブリダイズしやすい形に前記溶液を調整する。なお、DNA断片の未知の塩基配列の決定を行うには、ハイブリダイゼーション(hybridization)の他に、前提として、DNA断片の一本鎖化(denaturation)等の処理が必要であることはいうまでもない。

【0057】

ステップS2で、前記ピペット部24の細径部31を、前記容器19に移動して挿入し、容器19を、恒温槽34で、例えば、常温、必要ならば、常温と異なる温度に保った状態で約数分～数時間かけてインキュベーションを行い反応させる。

【0058】

ステップS3で、反応終了後、室温で、第1の洗浄液36が収容された容器35に、前記ピペット部24の細径部31を移動させて挿入し、振盪を加えて洗浄し、余分な前記目的物質等が懸濁したプローブ溶液を除去する。

【0059】

ステップS4で、第1の洗浄の後、未使用の第2の洗浄液38が収容された容器37に前記ピペット部24の細径部31を移動させて挿入し、振盪を加えて再び洗浄し、さらに残っているプローブ溶液を除去する。

【0060】

ステップS5で、洗浄の終了した前記集積支持体に外部から前記測定機26を前

記走査部によって、前記太径部32の周囲を上下方向および、その360度回転走査することによって、測定する。

【0061】

続いて、図3に基づいて、第3の実施の形態に係る収容反応測定装置40について説明する。

【0062】

図3(a)は、第3の実施の形態に係る収容反応測定装置40を示すものである。この装置40は、他の集積支持体42を使用するものである。該集積支持体42は、図3(a)に示すように、支持体としてのコア41に前記基礎部材15が巻装されたものである。

【0063】

図3(b)に示すように、このコア41の両縁部には前記保護部として環状突起部41aが各々設けられている。この保護部によって前記基礎部材15が支持体であるコア41から外れないように束ね、後述する収容部としてのピペット部44の内壁と前記基礎部材15との接触を防止して基礎部材15表面を通る液体の流れをスムーズに行うとともに、集積支持体42の収容部内での位置決めを行って正確な測定を可能とする。したがって、前記コア41は全体として糸巻き状に形成されている。

【0064】

その環状突起部41aには、流体が通過可能となるように複数の切欠部43が設けられるとともに、環状突起部41aの先端の前記内壁との接触部分は、楔状に形成されて内壁との接触面積を小さくしている。これによって、流体の残留を防止し、処理を円滑に行うことができる。この環状突起部41aの高さは、巻装された前記基礎部材15の厚さを超える高さに形成することによって、基礎部材15が内壁に接触または密着することを防止している。

【0065】

また、環状突起部41aの代わりに、図3(b)に示すような保護部142を設けても良い。この保護部142では、半径方向に突出する複数の突起部142aが設けられ、この突起部の高さは、前記基礎部材15の厚さを超えるように設定す

る。

【0066】

該集積支持体42を使用する前記収容反応測定装置40は、前記収容部としてのピペット部44と、該ピペット部44に対して吸引および吐出を行うための吸引吐出部(48)と、前記ピペット部44の外部に設けられたライン状受光照射部50とを有する。符号48は、前記吸引吐出部に設けられたノズル部を表す。

【0067】

前記ライン状受光照射部50は、多数の光ファイバの先端部がライン状に並べられて棒状の支持部材に取り付けられたものであり、各ファイバは、前記標識化に用いられた蛍光物質を励起する励起用光を照射する光源および受光素子と接続されている。これによって励起した蛍光を同時に受光することができるものである。

【0068】

または、前記ライン状受光照射部50は、直接受光素子がライン状に並びかつ励起用光を照射する光源が設けられているものであっても良い。このライン状受光照射部50は、図示しない走査部によって前記太径部45の周囲を360度回転可能に設けられている。または前記ピペット部44を含む装置部分が、そのピペット部44の軸心の周囲に360度回転可能とするように設けられていても良い。このライン状受光照射部50は、前記測定機に相当するものである。

【0069】

前記ピペット部44は、前記ノズル部48とOーリング49を介して嵌合して着脱自在に装着されるとともに、前記集積支持体42が収容される太径部45と、先端が入出口47を有し該収容反応測定装置40の外部の容器に挿入可能な細径部46とを有する。ここで、前記太径部45の径は例えば、内径約4mmである。前記太径部45の開口部が、前記集積支持体を挿入して収容する収容口になる。

【0070】

ここで、前記集積支持体42の前記環状突起部41aは、前記太径部45の内壁と接触する大きさに形成されるのが好ましい。この集積支持体42の外径は例え

ば、約3.8mmである。

【0071】

図3(c)には、第4の実施の形態に係る収容反応測定装置51を示すものである。この収容反応測定装置51は、測定機として、前記ライン状に形成された前記ライン状受光照射部50に換えて環状受光照射部52を用いたものである。この環状受光照射部52には、多数の光ファイバ53の先端部が環状に並べられて環状の支持部材に取り付けられたものである。この光ファイバ53は、励起用光を照射し、同時に蛍光を受光するものである。

【0072】

前記光ファイバ53の他端は、ライン状に並べられた受光素子からなるラインセンサ54に接続されている。また、光ファイバ53の他端を面状のCCD素子と接続するようにしても良い。また、この環状受光照射部52は、図示しない走査部によって、上下方向に移動可能となるように設けられている。または、ピペット部44を含む装置部分が、前記走査部によって、上下方向に移動可能に設けられていても良い。

【0073】

図4は、前記測定機によって、測定された一例の識別パターン55を示すものである。ここで、符号56は、基礎部材15のイメージ上の位置を示すものである。57は予め前記基礎部材15の固定位置を特定するための基準となるように標識化された基準点を表し、符号57が、標識化された目的物質が結合した固定位置を示すものである。本例によれば、各標識化された固定位置の測定結果を、平面情報として処理することができる。

【0074】

続いて、第5の実施の形態に係る収容反応測定装置60について図5に基づいて説明する。図5(a), (b)に示すように、本実施の形態に係る収容反応測定装置60は、前記収容部としてのピペット部64と、該ピペット部64に対し吸引および吐出を行うための吸引吐出部65と、前記ピペット部64の外部に設けられた測定機66とを有する。前記吸引吐出部65には、シリンダ67と、シリンダ67とパイプを通して連通するノズル部68が設けられている。

【0075】

前記ピペット部64は、前記ノズル部68とO-リング70を介して嵌合して着脱自在に装着される装着部69と、先端が入出口73を有し該収容反応測定装置60の外部の容器に挿入可能な細径部71と、該細径部71と該装着部69との間に設けられ前記細径部71よりも大きい径をもち集積支持体62が収容される太径部72とを有する。

【0076】

前記集積支持体62は、コア61に前記基礎部材15が巻装されたものである。このコア61の両端には、前記基礎部材15がコア61から外れないようにするとともに、基礎部材15が内壁に接触しないように保護するとともに、液体のスムーズな流れを確保し、かつ位置決めを行うための前記保護部として環状突起部61aが設けられ、コア61は全体として、糸巻き状に形成され、その環状突起部61aには、流体が通過可能となるように複数の切欠部43が設けられている。

【0077】

ここで、前記集積支持体62の前記環状突起部61aは、前記太径部72の内壁と接触する大きさに形成されるのが好ましい。

【0078】

前記吸引吐出部65は、前記入出口73を介して前記流体を前記太径部72に對して吸引しつつ吐出するものである。また、本実施の形態では、図示しないが、前記入出口73を、外部に設けた容器、および後述する遮光ボックス74等の様々な処理領域、処理位置との間を相対的に移動可能とする移動機構とを有するものとする。

【0079】

本実施の形態では、前記測定機66は、遮光ボックス74に設けられている。遮光ボックス74は、前記集積支持体62が発する蛍光の測定の際に、外部からのまたは内部から発する余分な光のノイズを遮断するために用いるものである。該遮光ボックス74は、前記測定機66が設けられ、前記ピペット部64が内部に挿入されるボックス本体75と、該ボックス本体75の開口部に設けられた蓋体7

6と、を有する。該蓋体76の中央には、前記ピペット部64が挿入可能な孔部77が穿設されている。さらに、前記孔部77の周囲を囲んで、間に環状の溝を形成するように2重環状壁部78が上部に突出するように設けられている。

【0080】

一方、前記ノズル部68の上部の周囲からは側方に向かって前記孔部77を覆うための環状の覆い板79が突出するように設けられている。該覆い板79の下側には、前記2重環状壁部78によって形成された溝に挿入されて、内部に閉鎖空間を形成する環状突部80が下方に突出するように設けられている。ここで、前記覆い板79、2重環状壁部78および環状突部80は前記閉鎖手段に相当する。

【0081】

さらに、本実施の形態に係る収容反応測定装置60では、前記ピペット部64を含む部分がそのピペット部64の軸心に関して360度回転可能とする、前記走査部として、図示しない回転部が設けられている。この回転部の回転によって、前記環状突部80は、前記2重環状壁部78に形成された溝内を摺動することになる。これによって、完全な光の遮蔽が実現され前記太径部72内に収容された集積支持体62に設けられた全固定位置を走査して、漏れなく光を受光することができる。

【0082】

なお、図5(a)は、前記ピペット部64を、前記遮光ボックス74内に、挿入するために、図示しない移動部によって、ピペット部64を下方に移動する状態を示すものであり、同図(b)は、ピペット部64の、前記遮光ボックス74内への挿入が完了し、測定を行っている状態を示すものである。

【0083】

続いて、図6に基づいて、第6の実施の形態に係る収容反応測定装置81について説明する。

【0084】

本実施の形態に係る収容反応測定装置81は、図6(a)(b)に示すように、前記収容部としてのピペット部85と、該ピペット部85に対して吸引および

吐出を行うための吸引吐出部86と、前記ピペット部85の外部に設けられた測定機87とを有する。前記吸引吐出部86には、シリンド88と、シリンド88とパイプを通して連通するノズル部89が設けられている。

【0085】

前記ピペット部85は、前記ノズル部89とO-リング91を介して嵌合して着脱自在に装着される装着部90と、先端に入出口93を有し該収容反応測定装置81の外部の容器19に挿入可能な細径部92と、該細径部92と該装着部90との間に設けられ前記細径部92よりも大きい径をもち集積支持体82が収容される太径部94とを有する。この太径部94の開口部が前記集積支持体を挿入して収容する収容口になる。

【0086】

前記集積支持体82は、前記基礎部材15を中心にあるコア83に平面内で渦巻きのように卷いた領域84を有するものであり、前述したように、円筒状に基礎部材15を1層分だけ巻装した前記集積支持体42,62とは相違する。

【0087】

さらに、本実施の形態に係る収容反応測定装置81にあっては、前記装着部90の下部には、円筒状の雄螺子部96が設けられ、その外表面には、螺子山98が設けられている。一方、前記太径部94の上部には、円筒状の雌螺子部95が設けられ、その内表面には螺子山97が設けられている。また、前記雄螺子部96と雌螺子部95との間には、O-リング99が設けられ、水密性を高めている。

【0088】

これによって、本実施の形態では、前記雄螺子部96と雌螺子部95とを外すことによって、前記装着部90の径よりも大きな集積支持体82を容易に収容することができる。なお、前記雄螺子部96の下側に、所定長さのパイプ100を突出するようにして設けることによって、前記集積支持体82の浮き上がりを防止し、集積支持体82を所定位置に固定して収容することができるようにも良い。

【0089】

また、以上説明したように、太径部と装着部との間を螺子によって開閉可能に設けることによって、収容部に対し基礎部材(またはDNAチップもしくは集積支持体)等を収容または取出し可能に設ける場合の他、太径部に前記基礎部材等を収容した後に、前記装着部と太径部との間を超音波溶着等によって溶着して封入するようにしても良い。この場合には、最初から基礎部材等が収容部に収容されているので、クロスコンタミネーションを確実の防止することができる。

【0090】

以上説明した各実施の形態は、本発明をより良く理解させるために具体的に説明したものであって、別形態を制限するものではない。したがって、発明の主旨を変更しない範囲で変更可能である。例えば、各実施の形態では、検出用物質としてオリゴヌクレオチドを用いた場合のみについて説明したが、該場合に限られず、例えば、他の遺伝物質のみならず、免疫物質や、アミノ酸、タンパク質、糖等であっても良い。また、第1の実施の形態では、吸引吐出部として、ポンプを用いた場合について説明したが、この場合に限られることなく、例えば、シリンダおよびピストンによって構成しても良い。

【0091】

また、以上の説明では、測定機として、蛍光を測定する場合について説明したが、化学発光の場合や、種々の波長の電磁波を測定するものであっても良い。例えば、電磁波として可視光以外の赤外線、紫外線、X線、電波等の電磁波の波長範囲を測定する場合であっても良い。

【0092】

さらに、以上の説明では、各ピペット部や細管は1連の場合についてのみ説明したが、この場合に限られることなく、複数連のピペット部や、細管が並設されている場合であっても良い。これによって、処理をさらに一層効率化することができる。また、以上の説明で用いた数値は、例示に過ぎず、これに限定されるものでないことはいうまでもない。さらに、各実施の形態で説明した前記収容反応測定装置を構成する各要素は、任意に選択して適当な変更を加えて組み合わせることによって新たな収容反応測定装置を構成することができる。

【0093】

【発明の効果】

第1の発明によれば、基礎部材の各固定位置が外方に露出するように巻装されているので外部から、標識化された固定位置の標識の検出または測定を容易かつ確実に行うことができる。したがって、該集積化支持体を用いれば反応のみならず測定を行うに際し、取り扱いが容易であり、一貫した処理を行うことができる。

【0094】

第2の発明または第11の発明によれば、基礎部材を収容部に収容したままで必要な液体を収容部に対して吸引しまた吐出することを同一の若しくは異なる液体に対して行うことによって反応や洗浄を行い、その状態で、測定をも行うことができる。したがって、反応、測定等の処理を迅速かつ簡単な操作で効率的にかつ一貫して行うことができる。また、前記収容部に収容したままで各種の処理を行うことができるので、クロスコンタミネーションを防止し信頼性が高い。さらに、前記収容部の形状または大きさを、基礎部材の形状または大きさに基づいて定めることによって、微量の液体によっても処理を行うことができる。

【0095】

第3の発明、第6の発明および第12の発明によれば、基礎部材を走査することによって、基礎部材からの光を漏れなく、受光することができるので、測定結果の信頼性が高い。

【0096】

第4の発明によれば、前記液体や基礎部材と接触する前記収容部は着脱自在に装着されるようにしているので、収容部ごと交換することによって、クロスコンタミネーションを確実に防止することができる。また、磁力手段を収容部の外部に設けることによって、または、磁力手段を設けかつ磁性粒子を内壁に吸着することによって分離を可能とするピペット部と交換することによって、磁性粒子を扱う装置と兼用することができるので、多種類の処理をさらに効率的に、かつ一貫して行うことができる。

【0097】

第5の発明によれば、前記収容部の入出口と処理領域との間を相対的に移動す

る移動部を設けることによって、前記基礎部材を収容部に収容したままで基礎部材を移動させることによって、処理を自動化しつつ一貫して行うことができる。

【0098】

第7の発明によれば、前記基礎部材を伸長した状態で収容しているので、各固定位置を特定するのが容易でかつ確実である。

【0099】

第8の発明によれば、集積支持体の大きさや形状に基づいて収容部の大きさや形状を定めることによって、集積支持体と収容部の内壁との間の隙間を狭めることによって、微量の液体でも反応等の処理を行うことができるので扱いやすい。また、本発明では、前記基礎部材を集積支持体として集積化して収容しているので、多数の固定位置に関して測定を行うことができるので、複雑な構造の解析をも効率的に行うことができる。

【0100】

第9の発明によれば、受光は遮光用ボックスの中で行われるため、外部からの光のノイズを遮断するとともに、外部に光を漏らさないので、他の測定に悪影響を及ぼさず信頼性の高い測定を行うことができるとともに、複数の測定を並行して集積した状態で行うことができるのでより一層効率が高いといえる。

【0101】

第10の発明によれば、前記基礎部材が収容部の内壁面と接触しないように位置決めされている。したがって、基礎部材と液体とを十分接触させることができるとともに、液体が吐出の際に、基礎部材との隙間に残留する事態を防止し、また、位置決めされているので、信頼性のある測定を行うことができる。

【0102】

第13の発明によれば、反応に寄与しなかった目的物質およびそれが懸濁する液体を除去した代わりに測定用の液体を吸引して前記基礎部材を浸すようにしている。したがって、収容部と基礎部材との間を、例えば、前記収容部を形成する物質の屈折率に近い所定の屈折率を持つ液体で満たすことによって、収容部と空気との界面で生ずる反射や屈折や歪みを防止して明瞭で確実な測定を行うことができる。

【0103】

第14の発明によれば、収容部を振盪させたり、吸引吐出を繰り返すことによって、液体に懸濁する目的物質と基礎部材の検出用物質との間の遭遇性を高め、反応を促進することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の第1の実施の形態に係る収容反応測定装置の概略図

【図2】

本発明の第2の実施の形態に係る収容反応測定装置の概略図

【図3】

本発明の第3および第4の実施の形態に係る収容反応測定装置の概略図

【図4】

本発明の第3および第4の実施の形態に係る収容反応測定装置の識別パターンの例を示す図

【図5】

本発明の第5の実施の形態に係る収容反応測定装置の概略図

【図6】

本発明の第6の実施の形態に係る収容反応測定装置の概略図

【符号の説明】

10、23、40、51、60、81…収容反応測定装置

11…細管（収容部）

24、44、64、85…ピペット部（収容部）

14、26、50、52、66、87…受光照射部（測定機）

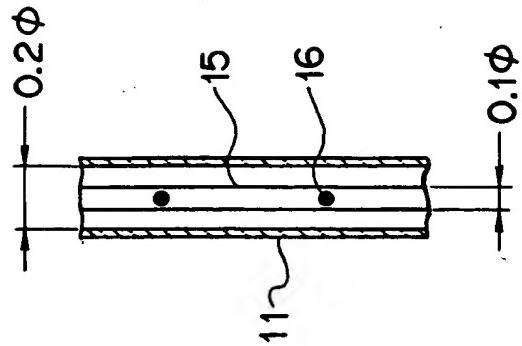
15…基礎部材

22、42、62、82…集積支持体

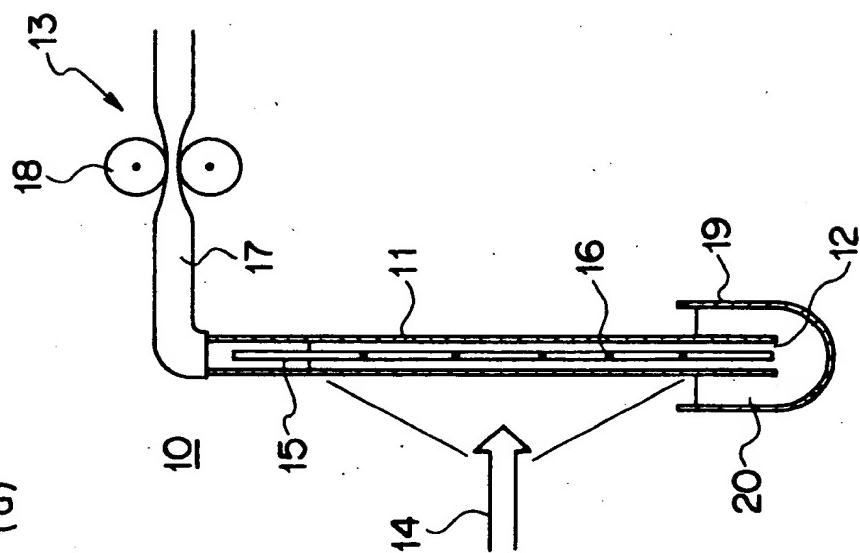
【書類名】 図面

【図1】

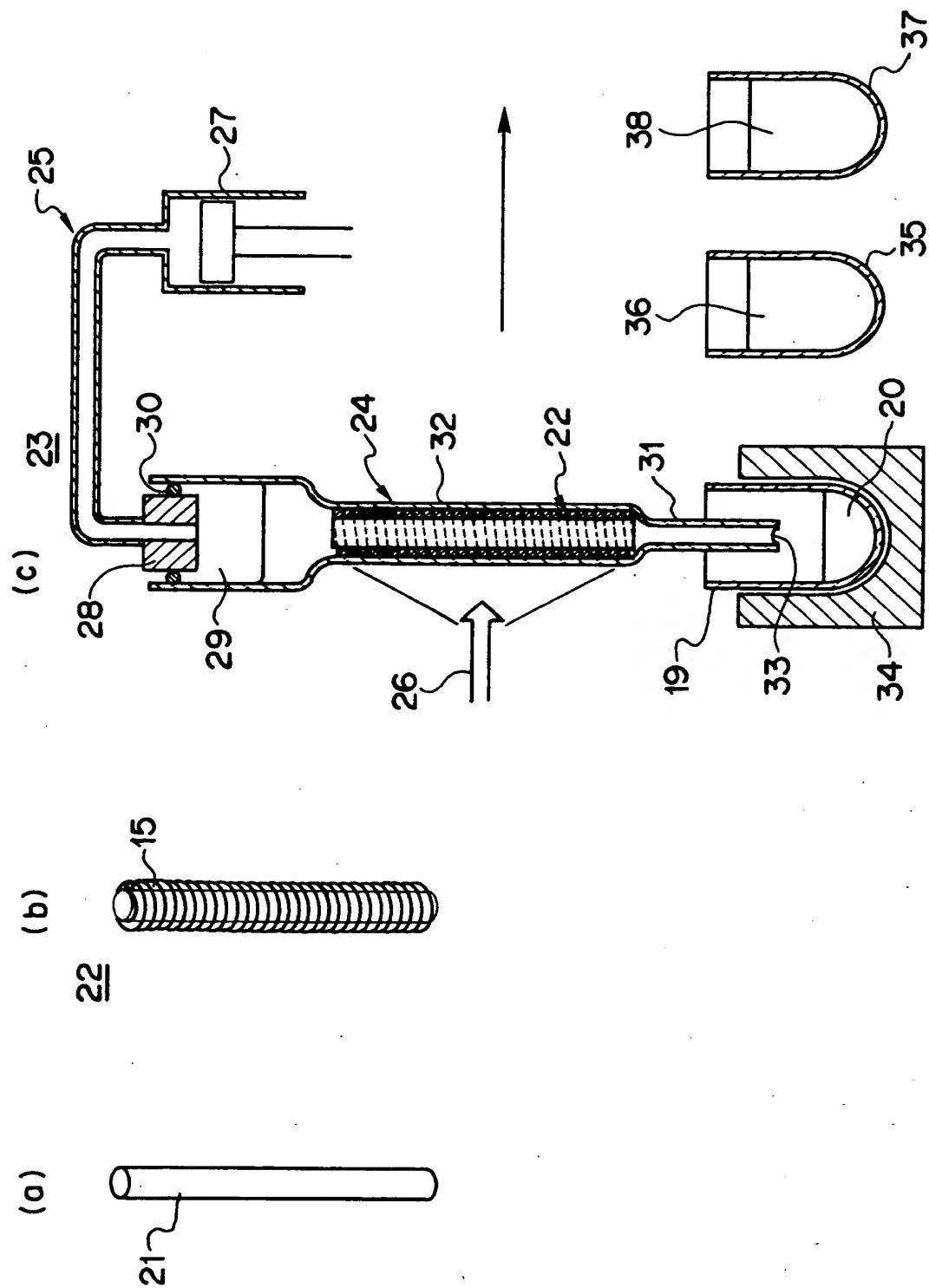
(b)



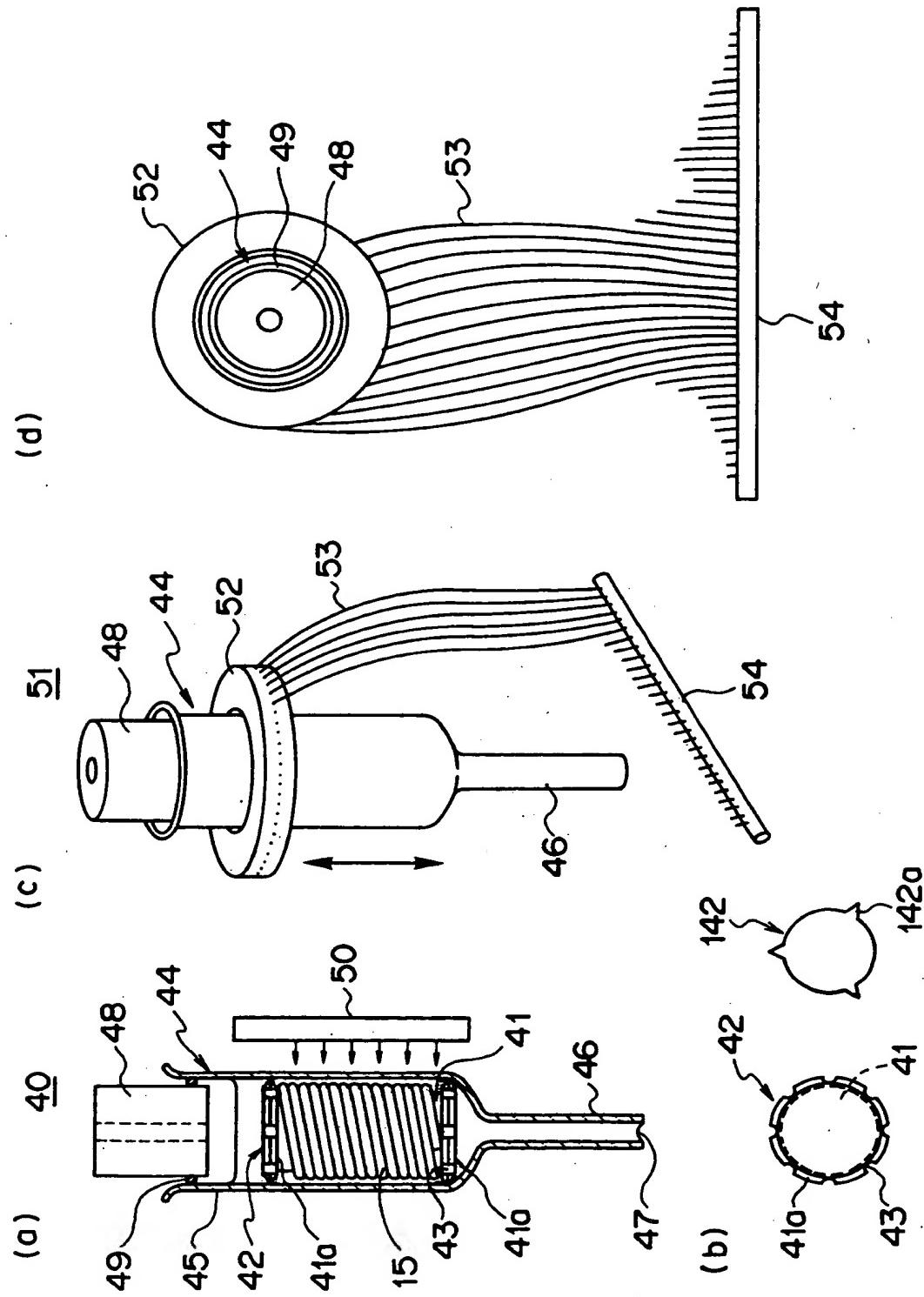
(a)



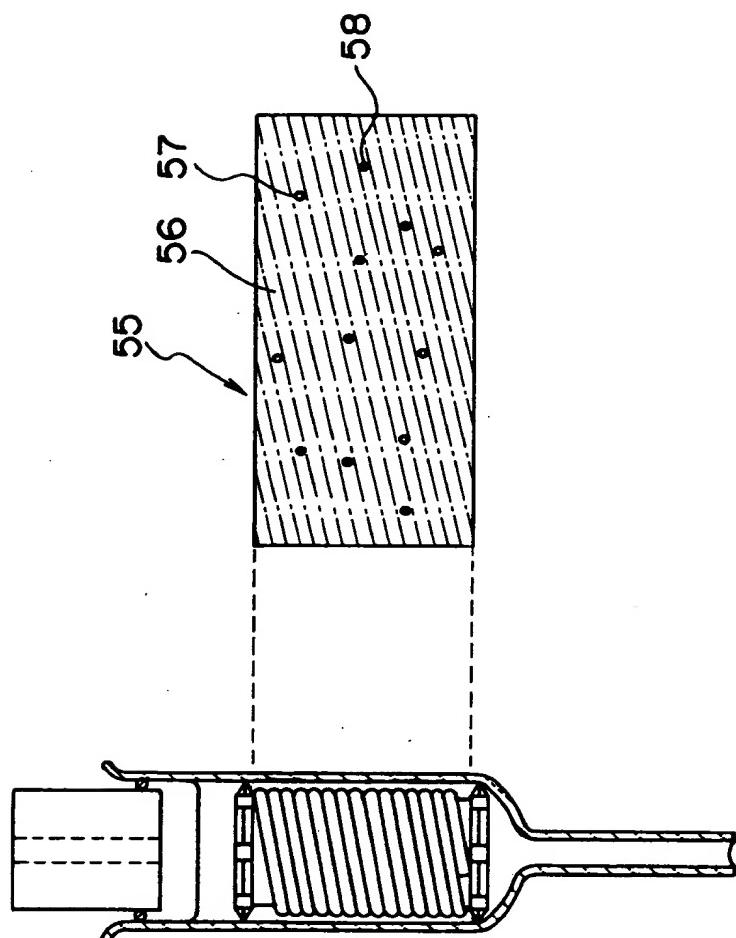
【図2】



【図3】

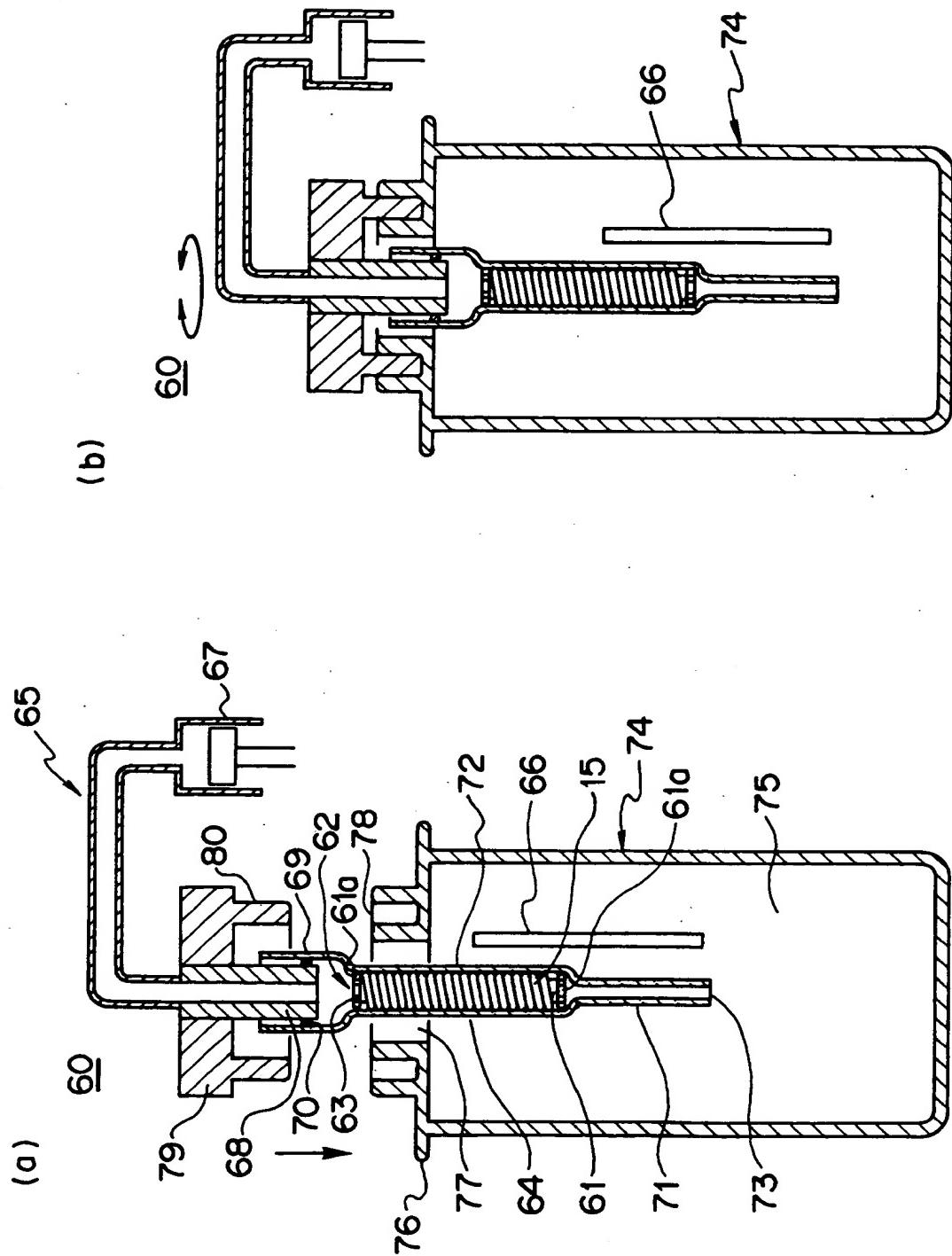


【図4】

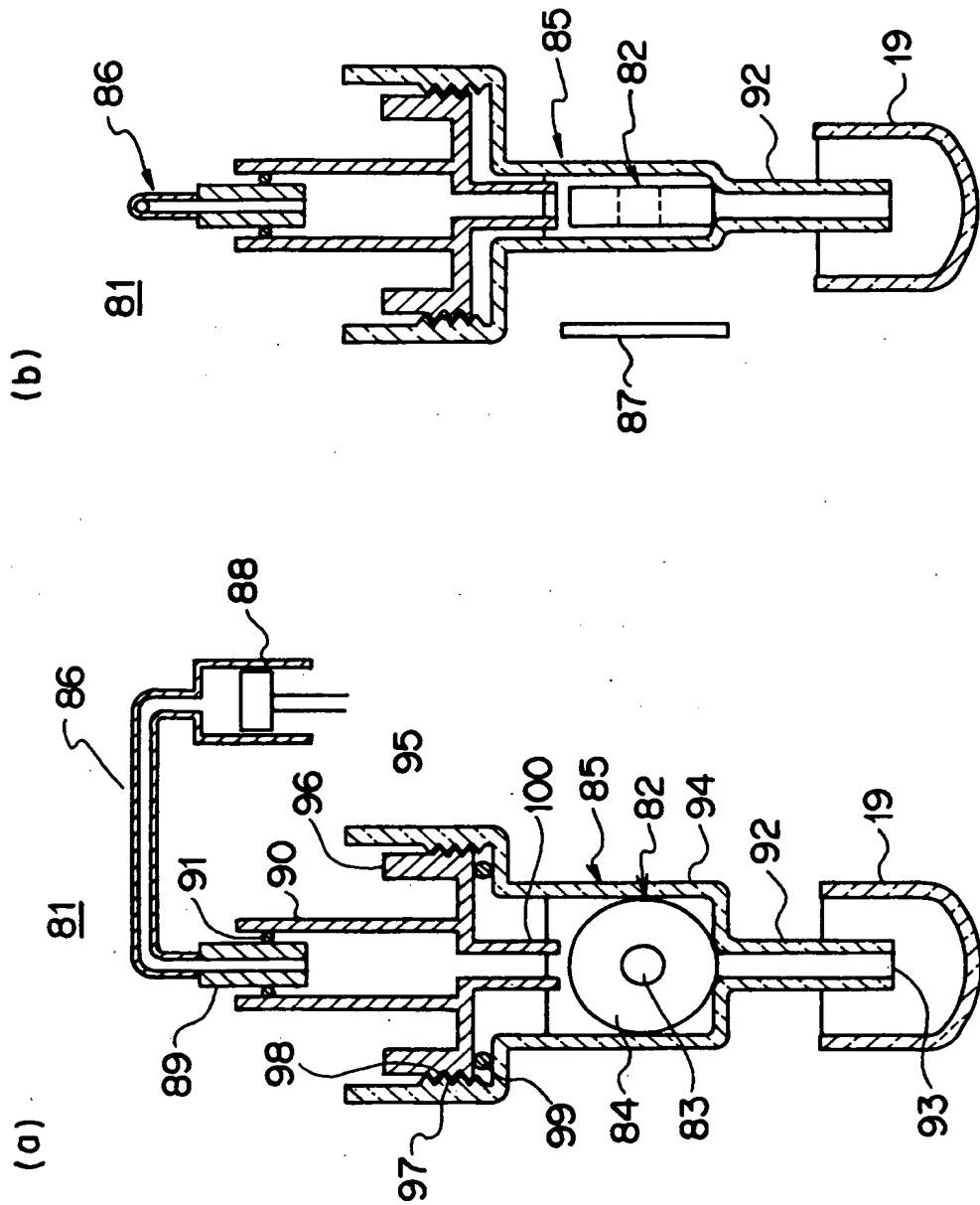


40

【図5】



【図6】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 収容反応測定装置および収容反応測定方法に関し、その反応処理、測定および識別についても効率的、迅速に行うことができる収容反応測定装置および収容反応測定方法を提供することである。

【解決手段】 本発明は、所定の化学構造をもつ各種の検出用物質が予め定めた状態で配置された各固定位置に固定され、各化学構造とその各固定位置とが対応付けられた基礎部材を収容可能であって流体の入出口を有する透光性の収容部と、その収容部に対して前記入出口を介して前記流体を吸引しつつ吐出可能とする吸引吐出部と、収容された前記基礎部材からの光を前記収容部の外部で前記固定位置と対応付けた状態で受光可能とする測定機とを有する用に構成する。

【選択図】 図2

特2001-034556

出願人履歴情報

識別番号 [500046531]

1. 変更年月日 2000年 1月17日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都稻城市矢野口1843番地1
氏 名 有限会社ユニテック